

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

POUR

N°

457

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933.

PAR

Émile-Pierre ESCANDE

Né à Lacaune (Tarn), le 16 mars 1908

**Contribution à l'Étude de la Pathogénie
du Syndrome de Mikulicz**

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

PARIS

E. LE FRANÇOIS, ÉDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

**Contribution à l'Étude de la Pathogénie
du Syndrome de Mikulicz**

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933.

PAR

Émile-Pierre ESCANDE

Né à Lacaune (Tarn), le 16 mars 1908

Contribution à l'Étude de la Pathogénie du Syndrome de Mikulicz

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	N...
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	HOUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINF.
Pathologie expérimentale et comparée.....	N. FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	II. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENNORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURR.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . . . Neurologie et psychiâtr.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET. Pharmacologie.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. . . Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GASTINEL. . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART
 d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HALPHEN. . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON. Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. . Neuro-psychiâtrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIEVRE. . . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHTER FILS. . . Physiologie.
 SANNIÉ. Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER. . . . Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique.
 NEVRE-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

REITTERER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	METZGER.	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.
MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, Professeur sans chaire.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS (*In memoriam*)

A MA MERE, A MON PERE.

A MA SOEUR, A MON BEAU-FRÈRE.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur ACHARD,
Secrétaire général de l'Académie de Médecine,
Membre de l'Institut,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand honneur de
vouloir bien présider notre thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX.

INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude des différents aspects du syndrome auquel Mikulicz donna son nom, qu'il nous soit permis de remercier ici le docteur J. Lebedinsky, stomatologiste des hôpitaux, qui a bien voulu nous donner le sujet de cette thèse, et nous prodiguer ses conseils et ses encouragements.

Depuis la fin du siècle dernier, à la suite du célèbre chirurgien de Breslau, de nombreux auteurs ont publié de multiples observations se rapportant à l'hypertrophie symétrique des glandes salivaires et lacrymales.

Si tous sont d'accord sur la description clinique et anatomo-pathologique du syndrome, l'unanimité est loin d'être réalisée, lorsqu'il s'agit de l'étiologie et de la pathogénie de cette curieuse affection.

Tout à tour, les infections locales ou générales ont été incriminées, parmi ces dernières : la syphilis a tout particulièrement attiré l'attention d'un grand nombre de cliniciens et beaucoup d'entre eux la considèrent comme la cause certaine, sinon exclusive, des hypertrophies salivaires ou lacrymales, que tous ont observées.

D'autres auteurs que l'origine exclusivement spécifique du syndrome n'ont pas satisfait, ont interprété

les résultats de leurs observations cliniques, d'une façon toute différente.

En présence de ces théories diverses, notre but n'est certes pas de donner une solution définitive à ce problème difficile. Aussi nous bornerons-nous, dans ce travail, à tirer les conclusions que nous auront suggérées l'analyse de quelques observations cliniques.

HISTORIQUE

On attribue communément à MIKULICZ les premières observations de tuméfactions associées des glandes lacrymales et salivaires.

Cependant, en 1872, ARNOLD et BECKER en avaient rapporté un cas, l'origine pour eux n'en était pas douteuse, et ils l'avaient attribuée à la leucémie.

Quatorze ans plus tard, en 1886, POWER ayant, lui aussi, observé un cas semblable, eut l'idée d'examiner au microscope les tissus intéressés ; son étude lui révéla une infiltration embryonnaire très dense, avec disparition des acini glandulaires et leur remplacement par du tissu de sclérose.

En 1888, VON MIKULICZ, de Breslau, présente un malade âgé de quarante-deux ans, atteint d'une hypertrophie bilatérale des glandes lacrymales et salivaires.

Ce n'est qu'en 1892, que MIKULICZ, frappé par ses observations précédentes, décrit le syndrome qui porte aujourd'hui son nom. Pour lui, l'évolution est fixe, l'hypertrophie atteignant tout d'abord les glandes lacrymales, pour frapper ensuite les glandes salivaires. Il admet la bénignité de l'affection, et la distingue des tumeurs lymphadéniques. D'ailleurs, l'examen hématologique et clinique de ses malades lui avait suffisamment prouvé qu'il n'existait, dans ces cas, aucune

modification de la formule sanguine, ni du volume de la rate.

MIKULICZ n'admettait pas de syndrome dissocié, tout au plus faisait-il exception pour l'hypertrophie des glandes lacrymales. En 1896, TIETZE publie un cas, où seules les glandes sous-maxillaires sont augmentées de volume. Après lui, KUMMEL signale de nombreux cas.

En 1903, MARCUSE, observant des tumeurs symétriques des glandes salivaires et lacrymales, identifie cette affection à l'orchite ourlienne chronique.

En 1904, SNEGUIREFF élimine des nombreux cas, jusqu'alors publiés, tous ceux qui sont en rapport avec les affections aiguës ou chroniques des glandes intéressées, et s'insurge contre le fait d'appeler maladie ce qui n'est pour lui qu'un syndrome.

La même année, VALLENFANG, VAN DUYSE, lient étroitement les manifestations observées par eux à celles de la pseudo-leucémie. APERT signale un cas associé à un syndrome polyglandulaire et trouve le syndrome de Mikulicz chez un myxédémateux. Léopold LÉVI et H. DE ROTHSCHILD rapportent des cas semblables. FRENKEL, entre 1908-1912, groupe sous le nom de syndrome de Mikulicz physiologique, certaines hypertrophies des glandes salivaires à la fois congénitales, familiales et même régionales.

En 1911, BERTHON, dans sa thèse, pense qu'il doit exister une corrélation entre les troubles des glandes à sécrétion interne et les phénomènes hypertrophiques.

En 1912, LÉRI et GUTTMAN rapportent un cas intéressant à la fois parotide, sous-maxillaire et sublin-

guales, et le comparent à « ce que le goître est au corps thyroïde ».

SICARD et LEBLANC signalent, à la même époque, des troubles vaso-moteurs et sécrétaires, accompagnant un cas de syndrome de Mickulicz.

DE MASSARY et TOCKMANN, en 1918, observent chez un syphilitique, le gonflement typique des glandes salivaires et lacrymales.

Auparavant, THÉODORESCU, dans sa thèse, admet l'origine syphilitique de la maladie de Mikulicz.

En 1921, MERY GIRARD et MERCIER-DESROCHETTES, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, présentent un cas de « maladie de Mikulicz avec état de sympathicotomie et syndrome polyglandulaire fruste ».

Un an plus tard, GUILLAIN. KUDELSKI et LIEUTAUD présentent un syndrome de Mikulicz apparu au cours d'une encéphalite épidémique. Les glandes lacrymales, parotides et sous-maxillaires, étaient hypertrophiées, à l'exclusion des sublinguales.

WEYLAND (Thèse Paris, 1927), dans un travail très documenté, passe en revue toutes les théories sur la pathogénie du syndrome de Mikulicz et s'attache surtout au traitement de l'hypertrophie et des troubles glandulaires, au moyen de la pilocarpine et des rayons X.

LHULLIER, dans sa thèse (Paris, 1927), distingue deux types bien nets : une forme bénigne, comprenant des affections diverses, d'origine également différentes, une forme maligne comparable aux néoplasmes les

plus graves, évoluant rapidement vers la mort par cachexie progressive. Il indique deux traitements s'appliquant à chacune de ces deux formes.

En 1930, DESLANDRES nous donne dans sa thèse un aperçu général de la question. Il s'attache aux divers traitements employés et insiste sur les résultats intéressants que donne la radiothérapie.

Enfin, dans un article paru en 1932, L. HUFNAGEL rapporte un cas de syndrome de Mikulicz, avec atteinte des glandes lacrymales et parotides, chez une malade syphilitique. L'efficacité du traitement spécifique fut démontrée, par l'amélioration sensible, qu'il apporta à l'état local et général de la malade.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si tous les auteurs ont remarqué et décrit l'hyper-trophie des glandes lacrymales et salivaires, tous sont également d'accord sur l'aspect microscopique de ces mêmes organes.

Il est bien certain que la maladie de Mikulicz étant relativement rare et d'une évolution particulièrement bénigne, l'occasion ne se présente pas souvent d'examiner des coupes de tissus qui ne gênent ou ne font éprouver aucun trouble grave à leur porteur.

En résumé, l'examen microscopique nous montre d'abord une infiltration embryonnaire très dense entourant les acini glandulaires, puis les étouffant complètement, les fait bientôt disparaître.

A un stade plus avancé les lésions sont constituées par un tissu de sclérose qui remplace complètement les éléments histologiques de la glande. Nous sommes donc là, en présence de véritables cirrhoses salivaires ou lacrymales.

Nous nous bornerons à citer en exemple, comme l'a déjà fait DESLANDRES dans sa thèse, la description d'une préparation de Kummel.

« Microscopiquement consistance presque normale. Il est facile de reconnaître les globules glandulaires qui, par places, paraissent transformés en une subs-

tance plus ou moins homogène, rouge jaunâtre. Des fragments ont été fixés dans différents liquides fixateurs, par l'examen microscopique. Les pièces fixées au muleroformol et colorées dans le mélange de Biondi ont donné les meilleurs résultats. Toute la masse de la glande, paraît constituée par du tissu lymphoïde qui semble très pauvre en tissu conjonctif.

« Les fibrilles conjonctives sont nombreuses au voisinage des fins vaisseaux artériels et veineux.

« Les fibres conjonctives, particulièrement dans le voisinage des vaisseaux, forment en s'amincissant un réseau dont les mailles deviennent de plus en plus fines, au fur et à mesure que les fibres s'amincissent, apparaissent des masses de cellules rondes, de plus en plus compactes, constituant des nœuds fortement colorés, appliqués au niveau de l'intersection de ces fibres.

« Les deux tissus fibrillaire et cellulaire se confondent sans limite bien apparente; les fibres conjonctives se distinguent nettement par leur aspect jaunâtre et se colorent en rouge par le Biondi Heidenhain; l'éosine les colore en jaune rouge.

« Parmi les cellules, on distingue surtout des lymphocytes à gros noyaux et à mince bordure protoplasmique, les noyaux se colorent en bleu vert et, dans la partie où les cellules sont agglomérées, ils sont seuls apparents.

« Au voisinage des vaisseaux où les fibres conjonctives sont plus abondantes, la bordure protoplasmique est plus nette; on y trouve au dehors des lymphocytes, plus une très grande quantité de leucocytes polynu-

cléaires à noyaux très fortement colorés en vert, quelques leucocytes mononucléaires (macrophages) à large bordure protoplasmique et à noyau faiblement coloré en bleu. A côté de ces cellules, on trouve des masses protoplasmiques à aspect uni, dans lesquelles on trouve exceptionnellement plusieurs noyaux se colorant en vert clair.

« Ceux-ci, tantôt se groupent sur une seule ligne, tantôt vont à la périphérie des cellules rappelant ainsi les cellules géantes. Ces cellules sont en général très rares, quelquefois on en trouve au voisinage des vaisseaux. Là où il y a plusieurs cellules, on trouve quelquefois des cellules éosinophiles, mais en nombre toujours limité. Les vaisseaux montrent quelquefois au niveau des petites artérioles et veinules une modification hyaline de leur parois qui est analogue à celle du tissu conjonctif et dont nous venons de parler. Les cellules endothéliales sont colorées en vert bleu, et paraissent par places tuméfiées. Dans quelques coupes seulement, j'ai rencontré la disposition suivante : ces cellules rondes paraissent centrées par un corps de couleur plus ou moins irrégulier, d'aspect muqueux, constitué par un amas de cellules cylindriques à limites confuses à noyaux, peu distincts et se colorant mal par le Biondi Heidenhain. Nous croyons qu'il s'agit là, d'un conduit excréteur d'un acinus glandulaire. »

Cette étude histologique détaillée, confirme l'opinion de tous les auteurs qui se sont occupés de la question.

Les lésions observées sur des coupes de glandes sali-

vaires se retrouvent avec les mêmes particularités, sur des préparations de glande lacrymale. Là encore l'abondance du tissu réticulé occupant la presque totalité de la glande, semé de lymphocytes, frappe l'examineur. Suivant le stade de l'évolution de la maladie, les tubes excréteurs sont, ou conservés, ou en voie de destruction.

Plus tard, le tissu conjonctif viendra chasser les éléments histologiques précédents et suivant l'expression de HIRSCH, nous serons en présence d'une véritable cirrhose de ces glandes.

ETUDE CLINIQUE

Il n'est pas très fréquent de voir des malades consulter pour des troubles liés à une hypertrophie des glandes lacrymales ou salivaires. Ce n'est souvent qu'au cours d'un examen, rendu nécessaire par d'autres maladies, que le médecin ou le spécialiste peut apercevoir les déformations caractéristiques du syndrome de Mikulicz. D'autant plus que l'hypertrophie glandulaire n'est souvent que peu apparente au début.

En général l'affection survient chez l'adulte jeune, sans prédilection de sexe. Elle peut d'ailleurs être décelée chez des enfants ou des personnes plus âgées, mais la majorité des observations concernent presque toutes des individus âgés de vingt à trente ans.

Laissant de côté tous les syndromes polyglandulaires longtemps confondus avec le syndrome de Mikulicz, nous ne nous occuperons que des cas où l'affection est caractérisée uniquement par l'augmentation de volume, des glandes salivaires et lacrymales.

Le début est le plus souvent insidieux.

En présence d'un sujet jeune, présentant un syndrome de Mikulicz, l'interrogatoire ne nous apprend souvent rien de précis. Fréquemment le malade ne se souvient plus de la date d'apparition de sa tumeur. Ses antécédents personnels et héréditaires sont parfois complètement négatifs.

L'inspection nous révèle une augmentation de volume des glandes lacrymales, parfois la tumeur prend la forme d'une noisette, voire même d'une amande, le malade peut être gêné lors de l'occlusion de ses paupières et la vision est parfois troublée.

Au palper, on sent une tumeur régulièrement arrondie, la surface en est régulièrement lobulée. En exerçant une légère pression sur la glande, on se rend facilement compte de sa consistance, qui est plutôt molle et légèrement élastique. Fait important, la peau glisse facilement sur la tumeur, et en aucun cas n'adhère aux plans profonds. Elle est également mobile sur l'os.

Toutes les manœuvres nécessitées par l'examen ne provoquent chez le malade aucune sensation douloureuse.

Les troubles oculaires proprement dits sont rares. Quelquefois on peut observer quelques réactions conjonctivales. Les troubles de la fonction glandulaire se traduisent par une hypersécrétion des larmes.

Le plus souvent, la maladie ne dépasse pas ce stade, toutefois, dans quelques cas rares, l'hypertrophie est tellement accentuée que la vision est très gênée et presque impossible, du fait de la paupière refoulée très fortement en bas.

Nous avons commencé par décrire l'aspect clinique que revêtent les glandes lacrymales au cours de la maladie. En agissant de la sorte nous suivons l'ordre chronologique, bien observé par Mikulicz lui-même, qui

donne dans la succession des atteintes glandulaires, la première place aux glandes lacrymales.

Parmi les glandes salivaires, les parotides sont les premières atteintes ; souvent, même, elles le sont à l'exclusion de toutes les autres.

Le visage prend alors un aspect piriforme, assez semblable à celui que l'on observe dans les oreillons. Les deux parotides sont grosses, saillantes ; leur consistance est molle, légèrement élastique, tout comme les glandes lacrymales. Les téguments gardent leur aspect normal, la peau glisse facilement sur les plans profonds.

Le volume des glandes hypertrophiées varie de la grosseur d'une noix à celle d'une demi-orange ; il est facile de se rendre compte de sa valeur, par les déformations qu'il engendre. Dans ce cas, le lobule de l'oreille est repoussé en dehors et en arrière.

Il est rare de trouver des anomalies de l'orifice du canal de Sténon, pas plus que des troubles nerveux par compression.

Comme nous le disons plus haut, il est fréquent de voir les parotides participer seules à l'hypertrophie des glandes salivaires.

Dans certains cas, cependant, le processus tend à s'étendre aux sous-maxillaires et aux sub-linguales.

Lorsque ces dernières sont à leur tour atteintes, l'examen de la bouche est particulièrement intéressant.

La langue est soulevée, laissant apercevoir deux saillies formées par les glandes sublinguales hypertrophiées. En palpant avec deux doigts de la main, on re-

connaît les caractères propres à ces genres de tumeurs.

Les troubles de la salivation sont alors fréquents. La sécrétion est sinon tarie, du moins fortement diminuée. La déglutition des aliments est gênée. Le malade est parfois obligé de s'alimenter au moyen de liquides et à s'abstenir de mets nécessitant une assez grande quantité de salive pour être déglutis.

Il s'ensuit une sécheresse pénible des muqueuses, prédisposant à de nombreuses infections locales, les dents privées du milieu alcalin qui leur est favorable, se carient plus facilement, attaquées par les produits acides.

Comme conséquence générale, les maux d'estomac dus à de mauvaises digestions, un amaigrissement rapide, peuvent conduire le malade vers un état grave.

Heureusement, ces cas sont-ils peu fréquents.

L'examen des autres organes est négatif. La rate, le foie, sont normaux. Il n'existe pas d'hypertrophies ganglionnaires.

L'examen du sang, pratiqué, donne une formule leucocytaire normale.

Comme nous le verrons, il y a des cas que certains auteurs ont assimilés à la maladie de Mikulicz et qui coexistent avec de profondes atteintes du système ganglionnaire et de la formule sanguine.

Malgré de nombreuses similitudes, ils ne nous paraissent pas devoir rentrer dans le cadre du syndrome que nous décrivons.

FORMES CLINIQUES

Les descriptions que MIKULICZ donna du syndrome qui porte son nom se rapportaient aux hypertrophies bilatérales et consécutives des glandes lacrymales et salivaires.

Pour lui, une seule forme clinique était possible. Nous verrons par la suite qu'il ne pouvait en être autrement, si l'on accepte sa théorie de l'infection se propageant de haut en bas, à travers les voies lacrymales, le rhino-pharynx et la bouche.

Longtemps, à l'exemple du maître, les cliniciens ne retinrent dans leurs travaux que ces formes complètes.

Toutefois, l'association de ces deux lésions est peu fréquente et l'on observe assez rarement les hypertrophies simultanées ou consécutives des glandes salivaires.

Parmi ces dernières, les parotides semblent être les plus fréquemment atteintes. HUFNAGEL, dans l'observation que nous rapportons plus loin, décrit le cas d'une de ses malades présentant un syndrome de Mikulicz typique, avec hypertrophies des glandes lacrymales et des parotides.

Au cours de ces dernières années, et contrairement à l'opinion de MIKULICZ, l'existence de syndromes où, seules, les glandes salivaires, les parotides surtout, sont

lésées, a été démontrée dans de nombreuses publications. L'évolution de la maladie, les caractères cliniques communs, permettent, pour la plus grande partie, de les assimiler aux cas précédents. Les observations que nous rapporterons dans la suite concernent uniquement les parotides.

La maladie de Mikulicz peut évoluer parallèlement à d'autres affections frappant l'état général. Elle peut être associée à un syndrome polyglandulaire, c'est le cas de la malade de Berthon. De même, APERT avait publié en 1904 l'observation d'un enfant de douze ans présentant avec une hypertrophie localisée aux parotides une insuffisance thyroïdienne et testiculaire. Léopold LÉVI et H. DE ROTHSCHILD avaient observé la co-existence de la maladie de Mikulicz et du myxœdème.

Il est certes difficile de dire, au stade où se trouve actuellement l'étude de la pathogénie du syndrome de Mikulicz, si ces affections ne sont qu'associées aux différentes hypertrophies glandulaires, ou si, au contraire, il peut s'établir entre elles une relation de cause à effet.

Nous parlerons, en terminant, des formes graves. Elles sont rares, certains, même, en nient l'existence. R. LHUILLIER, dans sa thèse, en rapporte un cas ayant évolué avec la rapidité des plus graves cancers.

EVOLUTION

Un des principaux caractères de la maladie de Mikulicz est la bénignité. La majorité des cas rapportés par de nombreux auteurs confirme cette opinion. Pour certains, même, seuls méritent d'être retenus ceux dont l'évolution ne présente aucun signe de malignité.

Est-ce à dire que le syndrome de Mikulicz doit toujours être considéré comme peu susceptible d'entraîner, chez celui qui en est atteint, des troubles graves et importants ?

Comme nous l'avons déjà dit, Lhuillier, dans sa thèse, admet une forme à évolution rapide se terminant parfois par la cachexie et la mort.

Sans en arriver à une issue fatale, il a été donné d'observer à plusieurs cliniciens des troubles locaux et généraux, dont la gravité ne peut être mise en doute.

Toutefois, pour ce qui nous concerne, les modifications qu'entraînent l'apparition et l'évolution d'un syndrome de Mikulicz nous paraissent devoir renforcer la thèse de la bénignité de cette affection.

En somme, le passage à la chronicité semble devoir être la règle; l'hypertrophie se constitue après un laps de temps parfois très long ; importante chez les uns, elle passe inaperçue chez les autres, et n'est parfois qu'une trouvaille, lors d'un examen attentif.

La gêne de la mastication est fréquente, dans les grosses hyperplasies des glandes salivaires, des parotides, en particulier. Par voie de conséquence, l'état général du sujet peut être atteint et un amaigrissement inquiétant en résulter. Le ralentissement apporté dans la sécrétion de la salive est défavorable à la bonne digestion des aliments, ainsi qu'à la bonne conservation des dents; une sensation de sécheresse et de cuisson de la muqueuse buccale en est souvent la conséquence.

Au cours des syndromes de Mikulicz complets, ou dans les formes lacrymales l'infection du rhinopharynx est souvent constatée. Pour Mikulicz, elle pré-existait à toute hypertrophie.

Les conjonctivites et les kératites ont été observées à la suite du tarissement de la sécrétion lacrymale.

Si l'évolution des formes que nous venons de décrire est, dans la plupart des cas, extrêmement lente, il en est de même pour la régression des hypertrophies. Il est rare qu'elle survienne spontanément : le plus souvent, c'est sous l'influence des divers traitements employés et en particulier de la thérapeutique par les rayons X qu'elle peut s'effectuer.

Les glandes conservent néanmoins un volume toujours supérieur à la normale et ne recouvrent presque jamais leur état primitif.

Il est intéressant de constater, qu'au cours de maladies infectieuses, la régression se fait et se maintient.

En résumé, il ressort de ce que nous venons de dire qu'actuellement l'évolution du syndrome de Mikulicz est bénigne et que, seuls, les cas avec grosse hypertrô-

phie peuvent provoquer des lésions diverses, par la gêne qu'elles apportent à la sécrétion glandulaire et aux diverses fonctions et appareils auxquels cette sécrétion est nécessaire.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. X..., 30 ans, vient consulter dans le service du docteur LEBEDINSKY, stomatologiste de l'hôpital Cochin.

Depuis quelque temps il s'est aperçu que son visage était déformé par deux renflements situés aux deux angles du maxillaire inférieur.

Il ne se plaint d'aucun trouble de la mastication et la sécrétion de la salive lui paraît normale.

A l'inspection on constate une déformation très nette, donnant à son faciès un aspect piriforme.

La palpation permet de sentir deux grosses parotides, d'un volume d'une petite noix. La peau conserve son aspect normal à leur niveau. La tumeur est régulièrement arrondie et n'adhère pas aux plans profonds.

Sa consistance est élastique, plutôt ramollie.

A l'examen de la bouche, l'orifice du canal de Sténon est normal, les sublinguales ne paraissent pas atteintes. L'examen général du malade ne révèle aucune autre hypertrophie ganglionnaire.

Il n'existe aucun signe de syphilis, récente ou ancienne.

En présence de ces symptômes et de l'hypertrophie bilatérale des parotides, en l'absence de tout état général pathologique, il semble que l'on se trouve en présence d'un syndrome de Mikulicz.

Mais, en poussant plus avant l'interrogatoire du malade, nous apprenons qu'il exerce la profession de peintre en bâtiments, mais n'a jamais présenté aucun signe de saturnisme.

Il y a six mois il a eu les oreillons.

En résumé il s'agit d'un malade atteint d'une hypertrophie non douloureuse et bilatérale des parotides. Les principaux caractères cliniques du syndrome de Mikulicz existent bien chez lui. Mais, dans son passé, deux affections à localisation parotidiennes, l'une aigüe : les oreillons, l'autre à type d'intoxication chronique, sont de nature à modifier profondément le diagnostic préalablement porté.

OBSERVATION II

Il nous a été donné l'occasion d'observer, lors de la visite d'incorporation de jeunes recrues, deux cas d'hypertrophie bilatérale des parotides.

La première de ces observations a trait à un jeune soldat âgé de 21 ans, et exerçant la profession de cultivateur. Il affirme s'être toujours bien porté. On ne trouve dans son passé aucune affection à type ourlien.

Ses antécédents héréditaires sont intéressants.

Son père est atteint, lui aussi, d'une déformation semblable : il se porte très bien, par ailleurs.

Actuellement : l'examen clinique nous permet de constater une hypertrophie parotidienne légère.

Aucun trouble de la sécrétion salivaire n'est à retenir.

En résumé : malade à grosses parotides sans rapport avec les oreillons et paraissant héréditaire.

OBSERVATION III

M. X..., jeune soldat, âgé de 21 ans.

Comme dans le cas précédent l'examen révèle une hypertrophie parotidienne bilatérale.

L'évolution s'est faite très lentement.

Parmi les antécédents personnels, les oreillons, à l'âge de 14 ans.

En dehors de cette affection, sans complications, le jeune soldat jouit d'une excellente santé.

Il n'éprouve aucune gêne et aucun trouble sécrétoire.

L'examen de la bouche nous montre une dentition assez défectueuse.

Les antécédents héréditaires ne nous donnent aucune indication.

En résumé, nous sommes en présence d'un cas assez semblable à celui que nous avons rapporté dans l'observation due au docteur LEBEDINSKY, ou une atteinte ourlienne paraît avoir été à l'origine de l'hypertrophie des parotides.

DIAGNOSTIC

Les caractères cliniques précis, que l'étude de différents cas de syndrome de Mikulicz ont permis de retenir, semblent rendre tout à fait aisé le diagnostic de cette affection.

Dès qu'il s'agit de formes complètes, le tableau clinique est si spécial, qu'il est difficile de le confondre avec d'autres états ou l'hypertrophie glandulaire prédomine.

Les difficultés s'accroissent, dans les cas de syndromes dissociés, frappant le plus souvent les parotides, et qui forment, comme nous l'avons vu fréquemment au cours de cette étude, la grande majorité des observations.

De toutes façons, dans une forme comme dans l'autre, le diagnostic doit être basé, non sur un seul symptôme, mais sur un ensemble de faits cliniques, parmi les plus importants la tumeur glandulaire, avec les déformations qu'elle crée, et les troubles qu'elle provoque, son caractère indolore et bénin, occupe le premier rang.

L'évolution de la maladie de Mikulicz est lente. Ce n'est parfois qu'au bout de très longues années qu'elle arrive à l'hypertrophie, que nous avons décrite, si bien que l'individu atteint ne se souvient plus de la date d'apparition de l'affection.

De plus, la régression ne se fait pas, en général, d'elle-même, et seuls les divers agents thérapeutiques que nous avons déjà cités peuvent agir en ce sens.

Il est de règle, dans les maladies généralisées au système ganglionnaire, d'observer à l'examen du sang une modification de la formule sanguine, ainsi que des viscères hématopoiétiques, tels que le foie et la rate. La maladie de Mikulicz échappe à cette règle. Et c'est grâce à l'absence totale de cette catégorie de troubles que l'on a pu éliminer du cadre du syndrome, que nous décrivons, un grand nombre d'hypertrophies glandulaires, considérées à tort comme en faisant partie.

Les caractères du diagnostic positif établis, il ne nous reste plus qu'à passer en revue les diverses affections qui pourraient prêter à confusion.

Tout d'abord, les affections aiguës des glandes salivaires et lacrymales se distinguent aisément du syndrome de Mikulicz. Prenons comme exemple la plus commune de toutes : les oreillons.

Il ne nous appartient pas ici de donner une étude détaillée de cette maladie infectieuse et de ses complications. Par son acuité, les phénomènes douloureux qu'elle provoque, son évolution, les modifications qu'elle apporte à l'état général, elle diffère essentiellement de l'hypertrophie chronique indolore et bénigne, de la maladie de Mikulicz.

Après une période de phénomènes aigus, les oreillons peuvent passer à la chronicité. Les parotides frappées d'hypertrophie passagère ne régressent pas,

ou tout au moins ne reprennent plus leur volume normal. Deux observations, que nous avons rapportées, relatent une atteinte ourlienne dans les antécédents personnels des deux sujets.

Dans ces cas, le diagnostic peut devenir extrêmement difficile, parfois même impossible et seul, peut-être, l'examen histologique parviendrait-il à nous renseigner exactement.

Les processus chroniques localisés aux glandes lacrymales et salivaires, en atteignant d'emblée tout le système lymphatique, peuvent également prêter à confusion.

Tels sont les cas de leucémie lymphoïde ou l'on constate diverses altérations de la formule sanguine. Il en est de même de la pseudo-leucémie, ou leucémie alymphoïde, le diagnostic offre alors plus de difficultés, car la formule sanguine est normale. Mais les localisations sont multiples, et seule la biopsie peut, en cas de doute, trancher le diagnostic.

Citons, pour mémoire, les tumeurs rares et exceptionnellement bilatérales, telles que les tumeurs mixtes, néoplasmes lymphadénomes, kystes et angiomes, toujours accompagnées de troubles graves, nécessitant le plus souvent des interventions chirurgicales importantes.

Plus intéressantes à étudier sont les parotides toxiques; parmi les corps les plus souvent incriminés, nous citerons : le mercure, l'iode le cuivre et surtout le plomb.

Dans la première observation, due à l'obligeance du

docteur LEBEDINSKY, nous citons le cas d'un peintre en bâtiments susceptible, de par son métier, d'intoxication saturnine.

Il ne présente, d'ailleurs, aucun des signes tels que diarrhée, douleurs épigastriques, ainsi que les coliques typiques des véritables intoxications. Il faut néanmoins tenir compte de ces antécédents avant d'établir un diagnostic sûr et positif.

La tuberculose et la syphilis, dont les manifestations pathologiques sont nombreuses et variées, peuvent être à l'origine des hypertrophies des glandes lacrymales et salivaires.

Le bacille de Kock peut en effet envahir la parotide. Cliniquement on observe un gonflement de la glande. Bientôt apparaissent les signes typiques qui caractérisent toute tuberculose ganglionnaire. La consistance de la glande varie, ferme au début, elle se ramollit peu à peu et par îlots seulement. La peau réagit à son tour, rougit, s'œdématie, adhère aux plans profonds.

Ce n'est certes pas là le tableau de la maladie de Mikulicz telle que tous les auteurs l'ont décrite, mais certaines formes torpides, à évolution lente, peuvent égarer le diagnostic.

Dans ces cas l'examen général du malade, les recherches de laboratoire, seront d'un précieux secours, et feront facilement découvrir la coexistence d'autres lésions tuberculeuses.

La syphilis peut se localiser elle aussi aux glandes lacrymales et salivaires. Très rarement, elle frappe les deux côtés à la fois.

Les caractères de l'hypertrophie qu'elle engendre, se rapprochent de ceux d'un véritable syndrome de Mikulicz. Toutefois, la peau recouvrant la tumeur, ne conserve pas toujours ses caractères normaux, souvent elle rougit, se tend et adhère aux plans profonds.

A la période tertiaire, les gommès peuvent envahir les glandes salivaires et lacrynales, qui passent alors par toutes les phases caractéristiques de l'évolution des gommès syphilitiques.

En cas de doute, le diagnostic par le traitement antispécifique sera d'un utile secours et sous son influence l'on verra les lésions régresser et même disparaître complètement.

Nous citerons en terminant les hypertrophies, que FRENKEL groupe sous le nom de syndrome physiologique de Mikulicz. Dans une de nos observations, nous décrivons un cas analogue au sien.

Ici, le diagnostic est particulièrement difficile, voire même impossible, puisqu'il est fort probable que le processus soit le même dans les deux cas.

Certains auteurs prétendent que seul l'examen histologique pourrait trancher le débat. Ce procédé, plus théorique que pratique, ne peut être employé chez des individus qui n'éprouvent aucune douleur et aucune gêne de leur infirmité.

PATHOGÉNIE

Nous avons étudié jusqu'ici les différents caractères cliniques du syndrome de Mikulicz, nous les avons différenciés d'autres signes qui peuvent égarer bien souvent le diagnostic. La majorité des auteurs s'accorde sur leur nature, leur date d'apparition, leur évolution.

Il n'en est pas ainsi, en ce qui concerne leur étiologie et leur pathogénie. Au cours de cette étude, nous avons eu maintes fois l'occasion de parler de théories variées et nombreuses qui tendaient toutes à expliquer par des voies différentes les conditions d'apparition et le mécanisme de la maladie, décrite pour la première fois par le célèbre chirurgien DE BRESLAU.

A la différence du plus grand nombre de maladies, ou tous les phénomènes pathologiques suivent un ordre presque immuable, évoluant sur le même terrain, la maladie de Mikulicz s'observe constamment chez des individus jouissant d'une santé parfaite, ou bien chez des malades dont l'état général est préalablement troublé.

Avant d'aborder l'étude détaillée des diverses théories qui ont pour objet l'étude de la pathogénie du syndrome de Mikulicz, il nous semble nécessaire d'insister sur l'existence, à côté de formes complètes primitivement décrites, de formes incomplètes, se tra-

duisant le plus souvent par l'atteinte exclusive des parotides.

Cette identité n'était pas admise par MIKULICZ, elle ne pouvait d'ailleurs pas s'allier à sa théorie de l'infection. Pour lui, la continuité anatomique des voies lacrymales et salivaires, peut expliquer l'évolution des hypertrophies glandulaires. Nous savons que dans tous les cas rapportés par lui ou par ses élèves, les glandes lacrymales étaient les premières touchées, l'agent infectieux, de nature indéterminée, gagne ensuite le rhino-pharynx et se propage aux glandes salivaires.

Cette théorie à l'avantage d'être simple, elle tire argument de la constatation fréquente de lésions dentaires ou buccales, en rapport, semble-t-il, avec les hypertrophies salivaires.

Toutefois cette théorie de l'infection ne paraît pas satisfaisante. Nombreux sont les cas où la muqueuse buccale est absolument normale. De plus l'infection même constatée, peut être la conséquence, et non la cause, des lésions.

Les partisans de la théorie infectieuse nous font observer, à l'appui de leur thèse, l'identité embryologique des glandes salivaires et lacrymales. L'argument est scientifiquement exact, mais, cliniquement, nous avons démontré, et beaucoup d'auteurs avant nous, l'existence de formes localisées aux seules glandes salivaires.

Pour aussi claire qu'elle paraisse, la théorie préconisée par MIKULICZ, reprise plus tard par CHEINISSE et

SAUSSOL, ne nous paraît pas fournir une explication satisfaisante.

Aussi les auteurs modernes ont-ils cherché dans les deux causes les plus importantes d'infection générale, l'origine de la maladie de Mikulicz.

La syphilis, en effet, se trouve à la base d'un nombre considérable d'états pathologiques. Il était naturel, qu'en ce qui concerne les hypertrophies glandulaires, les recherches fussent orientées dans ce sens.

Il faut reconnaître, comme nous le constaterons par la suite, qu'un grand nombre d'observations tendent à renforcer cette thèse.

GUTTMAN, DE MASSARY et TOCKMANN, THÉODERESCO, MOSCOVICI, sont catégoriques, pour eux point de doute possible « le syndrome de Mikulicz n'est autre que la syphilis des glandes lacrymo-salivaires ».

Nous lisons dans la *Revue de Chirurgie dentaire et de Stomatologie de Paris* (avril 1932), un article très intéressant du docteur LÉON HUFNAGEL, ancien chef de clinique à l'hôpital Saint-Louis. Après une belle observation du syndrome de Mikulicz chez une malade syphilitique, l'auteur s'attache à l'étude de la pathogénie de cette affection.

Il s'agit d'une femme de 49 ans, présentant un syndrome de Mikulicz complet, les glandes lacrymales sont hypertrophiées et les parotides grosses « donnent à la tête un aspect pyriforme net ». L'inspection et la palpation confirment le diagnostic, l'examen de la bouche ne révèle aucune atteinte des sublinguales. Les

orifices des canaux excréteurs sont normaux et la muqueuse buccale absolument intacte.

A l'examen général de la malade, les signes cardiaques prédominent, l'auscultation fait entendre des bruits caractéristiques d'une aortite. L'étiologie syphilitique n'en est pas douteuse. A ces lésions, viennent s'ajouter des signes fonctionnels graves, le foie est augmenté de volume, la tension artérielle élevée.

Le traitement spécifique, aussitôt institué, produit une amélioration rapide de l'état général de la malade, les hypertrophies glandulaires régressent sans toutefois complètement disparaître.

Telle est brièvement résumée l'observation publiée par M. L. HUFNAGEL, il continue en ces termes, que nous croyons utile de reproduire ici :

« Est-ce dire que la maladie de Mikulicz est toujours syphilitique ? Je crois que si l'on élimine les syndromes douteux et évidemment les parotidites qui peuvent être d'origines multiples (oreillons, saturnisme, intoxications médicamenteuses, etc.), et si l'on se borne aux syndromes de Mikulicz proprement dits, la syphilis est très souvent, sinon toujours, en jeu. C'est à elle, dans tous les cas, qu'il faut toujours penser. »

Et l'auteur conclut : « Quelle que soit la valeur des hypothèses qu'on peut échafauder sur la pathogénie du syndrome de Mikulicz, sa valeur pratique, non seulement pour le spécialiste, mais pour tout médecin, paraît suffisamment nette. Malgré sa rareté, il est bon de penser à lui car, comme vous l'avez vu, il met par-

fois sur une voie qui serait restée ignorée et permet à lui seul de soupçonner, de rechercher et de traiter d'autres manifestations pathologiques plus graves au point de vue vital mais de même origine syphilitique. »

Nous retiendrons pour l'instant de cet intéressant exposé la description, classique en quelque sorte, d'un cas de syndrome de Mikulicz apparu chez une malade indubitablement syphilitique. Nous noterons, en outre, l'efficacité réelle et parfaitement démontrée, du traitement spécifique, dans des cas semblables.

Il paraît certain, à la lecture de nombreuses observations, qu'il est fréquent de rencontrer chez des malades manifestement syphilitiques des hypertrophies parotidiennes ou lacrymales assimilables en tous points à celles du syndrome de Mikulicz.

Le traitement par l'iodure, les arsenicaux, a donné des résultats frappants à un grand nombre d'auteurs. Le malade du professeur LEMIERRE, atteint d'une hypertrophie bilatérale des parotides, compliquée d'une paralysie faciale complète du côté gauche, est complètement guéri au bout d'un mois de traitement.

Le malade de GUTTMAN a vu lui aussi disparaître son hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires après une cure d'iodure.

Après ces diverses constatations, la position des partisans de l'origine syphilitique du syndrome de Mikulicz, nous paraît très solide.

Toutefois elle se heurte à un certain nombre d'objections, dont voici les principales : tout d'abord l'histologie n'a jamais montré de tréponèmes dans les glan-

des lésées. Par contre il existe de véritables affections syphilitiques des glandes salivacres et lacrymales, différant totalement, par leur aspect, leur évolution et leur nature histologique, de la simple hyperplasie observée dans les cas décrits précédemment.

Il est indubitable que la malade d'HUFNAGEL, par exemple, présentait un syndrome de Mikulicz, mais il est permis de penser que le terrain syphilitique sur lequel il évoluait, n'agissait pas directement sur la lésion, mais, au contraire, à la façon d'une cause prédisposante ou adjuvante.

Quant à l'efficacité du traitement spécifique, qu'il nous soit permis de dire que très souvent, la médication par l'iodure ou les arsenicaux a donné des résultats remarquables dans des états morbides non syphilitiques.

Les partisans de la théorie tuberculeuse sont moins nombreux. NAW et PLITT ont cependant publié certains cas où l'examen microscopique leur aurait permis de trouver des bacilles de Kock, ainsi que des cellules géantes, dans des glandes lacrymo-salivaires hypertrophiées. Cette constatation serait assez troublante, faite sur un terrain exempt de toute autre lésion tuberculeuse. Au contraire elle perd toute sa valeur, lorsque la maladie évolue sur un terrain primitivement tuberculeux.

LHUILIER, dans sa thèse, cite une observation due au professeur SOURDILLE, de Nantes. La voici brièvement résumée : la malade est âgée de 52 ans et présente un gonflement de la paupière supérieure gauche.

Ses antécédents personnels font soupçonner la tuberculose. On procède à l'ablation de la tumeur. Deux ans après une nouvelle tumeur apparaît à gauche, puis à droite, accompagnée d'adénopathie cervicale et sous-axillaire. La rate est perceptible à la percussion. Le Bordet-Wassermann est négatif. L'examen du sang montre une formule hématologique perturbée.

Le professeur SOURDILLE pose le diagnostic de syndrome de Mikulicz d'origine lymphadénique. La guérison est obtenue à la suite d'applications de rayons.

D'après ce que nous savons des caractères cliniques du syndrome de Mikulicz, il ne nous semble pas possible d'accepter l'étiologie proposée par LIUILLIER, et de considérer son cas comme syndrome de Mikulicz.

FRENKEL a groupé sous le nom de syndrome de Mikulicz physiologique, certaines hypertrophies des glandes salivaires à la fois congénitales, familiales et même régionales, les cas seraient fréquents dans la région de Toulouse, chez des sujets d'origine espagnole. Nous avons observé, il y a peu de temps, un jeune homme présentant un syndrome de Mikulicz, que seule la théorie de FRENKEL peut expliquer. A cela certains auteurs répondent qu'il ne s'agit pas d'un syndrome de Mikulicz véritable. Néanmoins, en attendant une théorie satisfaisante sur l'étiologie et la pathogénie du syndrome, peut-on les admettre en raison même de leur évolution clinique et de leur bénignité.

Ces cas seraient à rapprocher des hypertrophies parotidiennes connues à Madagascar sous le nom de Mangy.

Dans le même cadre, KUBBS et GOLDSTEIN rapportent des cas de parotidites chroniques familiales.

Que dire des hypertrophies constatées chez des individus bien portants mais qui, dans leur passé, ont eu les oreillons. Souvent ils ne se sont aperçus de leurs lésions que fort longtemps après l'atteinte ourlienne.

En résumé, nous trouvons, dans la majorité des cas observés, une similitude de lésions d'évolution frappantes, par contre, si nous en venons à considérer les terrains sur lesquels ils ont pris naissance, nous sommes étonnés de leur diversité.

Jusqu'ici aucune théorie ne parvient à donner une explication sur la pathogénie et l'étiologie du syndrome de Mikulicz.

Avant d'aborder l'étude de la nouvelle théorie à laquelle se rallient un nombre de plus en plus grand d'auteurs, et après avoir constaté la carence de toutes les théories précédentes, il nous paraît intéressant de poser la question suivante : doit-on parler de syndrome ou de maladie de Mikulicz.

Nous-mêmes, au cours de ce travail, avons employé indifféremment l'un et l'autre terme, mais nous ne l'avons fait que dans un but pratique.

En 1904, SEGUIREFF s'est insurgé contre l'appellation de maladie de Mikulicz et démontré qu'il ne s'agit que d'un syndrome pouvant se rencontrer, plus ou moins complet, dans des conditions multiples et variables.

C'est bien là notre opinion. Comment peut-on assimiler aux divers états pathologiques à étiologie fixe, à

symptômes constants, une hypertrophie glandulaire, évoluant sur des terrains différents.

De là vient peut-être l'impossibilité de trouver une théorie satisfaisante sur l'étiologie et la pathogénie de l'affection.

La théorie que nous allons maintenant étudier, tout en laissant dans l'ombre quelques questions pour le moment insolubles, va nous donner des explications intéressantes. Grâce à elle, il nous sera possible d'entrevoir le mécanisme des altérations pathologiques des glandes salivaires et lacrymales. Elle nous permettra de garder, en outre, dans le cadre du syndrome de Mikulicz, tous les cas rapportés dans nos observations.

L'étude des troubles des sécrétions endocriniennes, qui s'étend de plus en plus et occupe de nos jours une aussi grande place dans la pathologie générale, ne devait pas manquer d'intéresser certains auteurs.

Déjà, en 1904, APERT publie un cas d'hypertrophie parotidienne chez un enfant de 12 ans, atteint d'insuffisance thyroïdienne et testiculaire.

Dans un article paru dans la *Presse médicale* (1920), DALCHE démontre qu'au cours des règles, de la ménopause, il existe une hyperparotidie. Chez la femme enceinte le ptyalisme est fréquemment constaté. Dans d'autres affections génitales, la sialorrhée constitue un symptôme important. Les glandes lacrymales participent, elles aussi, aux modifications survenues dans l'état génital de l'individu.

Léopold LÉVI et H. de ROSTCHILD, ont rapporté un cas de syndrome de Mikulicz chez un myxoédémateux.

Mery GIRARD et MERCIER-DESROCHETTES, publient une observation de syndrome de Mikulicz, avec état de sympathicotonie et syndrome poly-glandulaire fruste.

Gougerot a observé lui aussi une hyperparotidie avec insuffisance ovaro-thyroïdo-surrénale.

D'autres auteurs ont fait encore des constatations semblables et ont souvent noté la coexistence d'hypertrophies testiculaires, mammaires et thyroïdiennes.

La conclusion qui se dégage de la lecture de ces nombreuses observations, nous porte à considérer avec intérêt la théorie que BERTHON et GOUGEROT ont proposée. Ces deux auteurs pensent que l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales est compensatrice et sert à suppléer une déficience de la sécrétion interne d'autres glandes, le plus souvent génitales. Il nous faudrait admettre, dans ce cas, l'existence d'une sécrétion interne des glandes lacrymales et salivaires, bien qu'elle ne soit pas encore démontrée, il est fort possible qu'elle existe.

Par quels moyens ces insuffisances ovariennes, testiculaires, thyroïdiennes et autres, peuvent-elles produire les hypertrophies que nous constatons au cours du syndrome de Mikulicz ?

C'est ici qu'intervient le rôle du sympathique. Sous l'influence des perturbations glandulaires, il va provoquer des troubles trophiques des glandes qu'il innerve. L'anatomie vient apporter une confirmation importante au mécanisme envisagé. Il existe, au niveau du bulbe, sous la protubérance, trois centres nerveux placés à très peu de distance l'un de l'autre, ce sont les

noyaux lacrymal, salivaire supérieur et salivaire inférieur.

Cette étiologie à l'avantage d'expliquer la bilatéralité des lésions constatée dans tous les cas de syndrome de Mikulicz.

SICARD avait d'ailleurs rapporté l'observation d'une femme qui présentait, avec une hypertrophie parotidienne, une absence de sécrétion salivaire et des symptômes vaso-moteurs surajoutés.

A cette théorie on a fait plusieurs objections, la première est d'ordre histologique, il a été impossible jusqu'ici de démontrer des lésions des trois centres bulbaires incriminés, la deuxième s'appuyant sur le fait qu'il existe des lésions isolées dans le syndrome de Mikulicz, fait grief à la théorie sympathique de ne pouvoir en expliquer le mécanisme.

Certes, les questions que soulèvent l'exposé de ces objections n'ont pas encore reçu de réponse satisfaisante. Mais il est permis de penser que dans un avenir plus ou moins rapproché elles soient à leur tour, élucidées.

En tout cas, nous sommes obligés de convenir que la théorie attribuant à des troubles du sympathique l'origine des lésions hypertrophiques du syndrome de Mikulicz, nous permet d'élargir considérablement le cadre de nos observations.

Toutes les infections aiguës ou chroniques, syphilitiques ou tuberculeuses, toutes les intoxications, tous les états d'insuffisance endocrinienne, peuvent, par ce mécanisme, aboutir secondairement aux lésions si curieuses qui caractérisent le syndrome de Mikulicz.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécial au syndrome de Mikulicz. Tout est ici question de terrain. Toutefois l'expérience a consacré quelques procédés thérapeutiques, dont l'efficacité s'est montrée réelle.

Les médicaments les plus employés sont les anti-spécifiques : arsenicaux, iode, mercure.

Leur action est variable. Dans les cas de syndrome de Mikulicz évoluant sur terrain syphilitique, leur administration, par les voies ordinaires, a donné très souvent de très beaux résultats. La malade d'HUFNAGEL vit son état rapidement amélioré après un mois de traitement.

Cette thérapeutique est aussi active dans certains états indépendants de toute atteinte spécifique.

Par contre son application a parfois abouti à des succès complets.

WEYLAND, dans sa thèse (Paris, 1927), s'est appliqué à démontrer l'efficacité du traitement local par la pilocarpine. Dans les cas où la sécrétion salivaire est fortement troublée, l'application de ce médicament a donné d'excellents résultats.

Reste enfin la thérapeutique par les agents physiques, en particulier par l'application de rayons X. Actuellement très employée, elle a donné des régressions

très rapides et durables sans toutefois aboutir à des guérisons complètes.

Elle nous apparaît comme la méthode de choix.

L'ablation chirurgicale ne peut s'appliquer qu'aux cas à évolution très rapide. Elle est difficile et dangereuse. Il est d'ailleurs inutile de la tenter dans une affection aussi bénigne que le syndrome de Mikulicz.

CONCLUSIONS

1° On décrit sous ce nom une affection manifestée cliniquement par une hypertrophie symétrique des glandes lacrymales et salivaires;

2° On décrit des formes dissociées ou souvent existe seule l'hypertrophie des glandes salivaires, des parotides, en particulier;

3° L'anatomie pathologique nous montre dans tous les cas un processus de sclérose des glandes aboutissant parfois à la diminution ou à la suppression de leur fonction sécrétoire;

4° Le syndrome de Mikulicz s'observe surtout chez des sujets jeunes, son évolution est bénigne;

5° L'étiologie et la pathogénie du syndrome de Mikulicz sont très discutées;

Certains, parmi lesquels Mikulicz lui-même, font jouer un grand rôle à l'infection.

D'autres incriminent les affections générales parmi lesquelles figurent au premier rang :

1° la tuberculose;

2° la syphilis

ou les affections d'origine endocrinienne.

Une nouvelle théorie faisant jouer aux troubles du

système sympathique un rôle primordial dans la pathogénie du syndrome de Mikulicz donne, malgré les objections, certaines explications intéressantes.

6° *Le traitement :*

1° Médicamenteux, peut agir sur l'état général, tels les arsénicaux, l'iode, mercure, ou sur la glande elle-même (pilocarpine).

2° La radiothérapie paraît être dans la plupart des cas le traitement de choix.

Vu : LE PRÉSIDENT :

CH. ACHARD.

Vu : LE DOYEN :

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

Pour le Recteur,

L'Inspecteur de l'Académie :

PERRON.

BIBLIORAPHIE

- BOURGES (H.). — A propos de deux cas de syndrome de Mikulicz (*Bull. et Dém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1924, p. 854).
- CALMETTE et VIRENQUE. — Syndrome de Mikulicz (Soc. Anatomoclinique de Toulouse, séance du 13 avril 1929).
- COMBY (J.). — La maladie de Mikulicz (*Arch. de Méd. d. Enf. Paris*, 1922, p. 41); (*Revue de Stomatologie*, Paris 1922, p. 153-159).
- COURCHET. — Un cas grave de maladie de Mikulicz (*Revue de Stomatologie*, 29, 756-760, nov. 1927).
- DALCHE. — Hyperparotidie (*Presse Médicale*, 3 novembre 1920, p. 785).
- DESLANDRES. — Contribution à l'étude de la maladie de Mikulicz (*Thèse*, Paris, 1930).
- FLANDIN et AUBIN. — Syndrome de Mikulicz fruste à localisation bi-parotidienne, chez un syphilitique secondaire (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1920, xxvii, p. 352).
- GEISLER. — In Vratich (*Gaz. Petrograd*, 1923, p. 268).
- GORSE et IZARD. — Syndrome Mikulicz (*Toulouse Médical*, n° 1, 1^{er} janvier 1929, p. 20).
- GUILLAIN, KUDELSKI et LIEUTAUD. — Syndrome de Mikulicz apparu au cours d'une encéphalite épidémique (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 1922, p. 80).
- HUFNAGEL. — Le syndrome de Mikulicz et syphilis (*Pratique médicale française*, août 1930).
- L. P. HAMBURGER et A. J. SCHAFFER. — Uve parotid fever as manifestation of Mikulicz's syndrome (*Am. J. Dis. Child.* 36 : 434-444, sept. 1928).
- HUFNAGEL. — Maladie de Mikulicz et syphilis (*Rev. de Chir. Dentaire et de Stomatol.* n° 4, 6^e année, avril 1932).
- JEANSELME. — Syndrome de Mikulicz et syphilis (*La Médecine*, novembre 1921, n° 2).
- JEANSELME, L. HUET et DESBROUSSES. — Syndrome de Mikulicz chez un syphilitique tertiaire (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.* 35 : 20-22, janvier 1928).
- KALT (M.). — Syndrome de Mikulicz avec tuméfaction ecchymotique de glandes lacrymales et salivaires (lymphomatose disséminée) (*Bull. Soc. d'Opht. de Paris*, p. 220-226, juin 1930).

- LEROUX-ROBERT. — La forme scléreuse du syndrome de Mikulicz (*Consultation*, septembre 1928, p. 157).
- M. LABBÉ et R. BOULIN. — Syndrome de Mikulicz au cours d'une leucémie aigüe (*Prat. Méd. Franç.* 12 : 145-152, avril (A) 1931).
- M. LETULLE et L. DUCLOS. — Maladie de Mikulicz (*Bull. et Mém. Soc. franç. d'Opht.* 42 : 452-461, 1929).
- LEUILLIER (René). — Syndrome de Mikulicz d'origine lymphadénique (*Thèse de Paris*, 1927, Jouve et C^{ie} Edit.).
- MERRY GIRARD et MERCIER-DESROCHETTES. — Mal de Mikulicz avec état de sympathicotomie et syndrome poly-glandulaire fruste (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris 1921, p. 406).
- PORTMANN. — Syndrome de sclérose des glandes de la face (*Jour. de Méd. de Bordeaux*, 1920, p. 403).
- RAYBAUD. — Un cas de syndrome de Mikulicz (*Marseille Médical*, 1921, p. 113).
- RICHARD. — Maladie de Mikulicz. Présentation d'un cas (*Rev. de Stomatol.* 29 : 761-763, nov. 1927).
- SABRAZES (J.). — Syndrome fruste de mal de Mikulicz avec tarissement de la sécrétion salivaire chez un spécifique (*Gaz. Hebd. d. Sc. Méd. de Bordeaux*, 1923, p. 460).
- VAN DUYSE. — Contribution à l'étude des tumeurs syméto-lymphomateuses, pseudo-leucémiques, des glandes lacrymales et salivaires (*Arch. d'Ophtalm.*, décembre 1905).
- WEYLAND. — Contribution à l'étude du syndrome de Mikulicz (*Thèse de Paris*, 1927, Jouve, édit., n° 60).

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6^e

